

# Bazı Bitkilerin Mitokondriyal Oksidatif Stres Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi: Geleneksel Derleme

## Evaluating the Effects of Some Plants on Mitochondrial Oxidative Stress: Traditional Review

<sup>1b</sup> Beyzanur BOSTANCI<sup>a</sup>, <sup>1b</sup> Şebnem DÖNMEZ<sup>b</sup>, <sup>1b</sup> Emine AKALIN<sup>c</sup>, <sup>1b</sup> Yağız ÜRESİN<sup>d</sup>

<sup>a</sup>İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Botanik Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

<sup>b</sup>İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye

<sup>c</sup>İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik ABD, İstanbul, Türkiye

<sup>d</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, İstanbul, Türkiye

**ÖZET** Oksidatif stres 100'den fazla patolojiyle ilişkilendirilmektedir. Antioksidanlar, serbest radikalleri ortadan kaldırarak veya etkisiz hâle getirerek organizmayı oksidatif strese karşı korur. Özellikle son yıllarda, bitkilerin antioksidan özelliklerinden ötürü kullanımı yaygınlaşmıştır. Yapılan araştırmalara göre Türkiye'de 800 kişinin %35,3'ünün gıda takviyesi kullandığı belirlenmiş, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise kullanılan gıda takviyelerinin %54'ünü C vitamini, %64'ünü E vitamini, %14'ünü alfa ve beta-karoten ve %11'ini selenyumun oluşturduğu öngörülmüştür. Antioksidan aktivite amacıyla kullanılacak bitkilerin içerisindeki etken madde teşhislerinin doğru bir şekilde yapılmış ve etkinliğinin kanıtlanmış olması, bu bitkilerin etkililiğinin ve güvenliliğinin incelendiği klinik araştırmaların yapılmış olması gerekmektedir. Biz bu çalışmada, *Achillea millefolium*, *Aloe vera*, *Glycyrrhiza glabra*, *Moringa oleifera*, *Camellia sinensis*, *Nigella sativa* ve *Vitis vinifera* türlerinin in vivo ve in vitro antioksidan özellikleri, klinik çalışmaları ve toksisiteyi inceledi. Yaptığımız araştırmada *A. millefolium*, *M. oleifera* ve *V. vinifera* türlerinin antioksidan aktivitesinin in vitro olarak gösterilmesine karşın aktiviteyle ilgili yeterli klinik çalışma olmadığı görülmüştür. *G. glabra* ve *A. vera*'nın güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği yapılan in vitro ve klinik çalışmalarla desteklenmesine rağmen bitkinin olası toksisitesi kullanımına dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda, güçlü antioksidan aktivite gösterdiği iddia edilen türlerin in vivo ve klinik çalışmaları yetersiz bulunmuştur. Bu türler üzerinde daha fazla klinik çalışma yapılmasına ve bu bitkilerin antioksidan gıda takviyesi olarak koruyucu tıpta kullanılmasından önce sistematik olarak araştırılmasına, gerek diğer besinlerle gerekse ilaçlarla birlikte kullanılmalarının güvenliliğine dair araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

**ABSTRACT** Oxidative stress has been associated with more than a hundred pathologies. Antioxidants protect the organism against oxidative stress. Especially in recent years, the use of plants has become widespread due to their antioxidant properties. According to the researches, it was determined that 35.3% of 800 people in Türkiye use food supplements, and it has been predicted that 54% of the food supplements used in the United States are composed of vitamin C, 64% vitamin E, 14% alpha and beta-carotene and 11% selenium. The active ingredient in the plants used as antioxidants should be diagnosed correctly and their effectiveness should be proven, and clinical studies should be conducted to examine the effectiveness and safety of these plants. In this study, we examined in vivo and in vitro antioxidant properties, clinical studies and toxicities of *Achillea millefolium*, *Aloe vera*, *Glycyrrhiza glabra*, *Moringa oleifera*, *Camellia sinensis*, *Nigella sativa* and *Vitis vinifera*. In our study, although the antioxidant activities of *A. millefolium*, *M. oleifera* and *V. vinifera* were demonstrated in vitro, it was seen that there were not enough clinical studies on the activities. Although it is supported by clinical studies that *G. glabra* and *A. vera* act as powerful antioxidants, they should be used with caution due to their toxicity. There is a need for more clinical studies on these species and systematic investigation of these plants before their use as antioxidant food supplements in preventive medicine, and studies on the safety of their use with other nutrients and drugs are needed.

**Anahtar Kelimeler:** Mitokondri; oksidatif stres; antioksidan; fitoterapi; klinik araştırma

**Keywords:** Mitochondria; oxidative stress; antioxidants; phytotherapy; clinical trial

**Correspondence:** Şebnem DÖNMEZ  
İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye  
E-mail: sebnem.donmez@ogr.iu.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Traditional Medical Complementary Therapies.

**Received:** 10 Mar 2023 **Accepted:** 14 Jun 2023 **Available online:** 19 Jun 2023

2630-6425 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## YAŞLANMA, OKSİDATİF STRES VE BİTKİSEL ANTİOKSİDANLAR

Yaşlanma; zamanla kişinin psikolojik, toplumsal ve fizyolojik olarak çeşitli uyaranlara verdiği tepkinin azalması ile karakterize olmuş bir süreçtir. Araştırmacılar, yıllar içerisinde bu süreci anlamaya ve çözmeye çalışmışlardır. Geliştirilen birçok teorisinin amacı, bu süreci yavaşlatarak kişilerin daha sağlıklı ve daha uzun bir yaşam sürmeleridir. “Mitokondriyal Serbest Radikal Yaşlanma Teorisi” bu teorilerden biridir ve bitkisel kaynaklı bazı antioksidanların bu sistem üzerinden etki gösterdiği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Mitokondriyal Serbest Radikal Yaşlanma Teorisine göre ilerleyen yaş ile mitokondri fonksiyonları yavaşlamaya başlar, reaktif oksijen türleri [reactive oxygen species (ROS)] üretimi artarken bu radikalleri temizleyen antioksidan mekanizmalarda azalma gözlenir. Bunun sonucu olarak hücre içi oksidatif strese artış görülür ve bu da organizmada hücrel olarak yaşlanmaya neden olur.<sup>1</sup>

### OKSİDATİF STRES VE HÜCRESEL HASAR

Serbest oksijen radikallerinin oluşum mekanizmalarından biri de mitokondride gerçekleşen oksijenli solunum reaksiyonlarıdır. Serbest radikaller sınırlı düzeyde olduğu sürece fizyolojik bazı olaylara katkı olarak yararlı etki sağlayabilirler, fakat aşırı üretimi ve birikimi insan vücudu için zararlı etkiler ortaya çıkarır.

Oksidatif stres, serbest radikal oluşumunun endojen antioksidan mekanizmalarla dengelenemediği zaman ortaya çıkan bir tablodur.<sup>2,3</sup> Hücre içinde biriken serbest radikaller lipidler, proteinler, amionasitler ve diğer hücre bileşenleri ile reaksiyona girerek bu yapılarda hasara yol açabilirler.

Lipidlerle tepkimeye giren serbest radikaller lipid peroksidasyonuna yol açabilir ve hücre membranında bulunan lipidlerin etkilenmesi sonucunda membran stabilizasyonu zarar görebilir, hücre bütünlüğü bozulabilir. Proteinlerle etkileşimleri sonucu protein hasarına neden olabilirler. Oksitlenmiş proteinler de çeşitli hastalıkların gelişimine yol açabilir. DNA ile etkileşimleri sonucu pürin ve pirimidin hasarına neden olarak hücre yapısının bozulmasına, apoptoza, mutasyonlara, kansere ve yaşlanmaya neden olabilirler.<sup>3,4</sup>

Sistemsel olarak oksidatif stres, vücudu bütünüyle etkiler ve birçok patofizyolojinin temelinde yer alır. Ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörolojik hastalıklar, diyabet, romatoid artrit, gastrointestinal bozukluklar, iskemi/reperfüzyon gibi pek çok patofizyolojik duruma yol açabilir.<sup>4</sup> Bu nedenle serbest radikallerin oluşumunun engellenmesi ve oluşan serbest radikallerin daha az zararlı hâle getirilmesi oldukça önemlidir.

### SERBEST RADİKALLERİN OLUŞUM MEKANİZMALARI

Vücuda alınan besin maddelerinden vücudun ihtiyacı olan enerjinin elde edilmesi bazı süreçler sonucu gelişir. Çeşitli yapıdaki besin maddeleri sindirim sisteminde daha küçük parçalara ayrıldıktan sonra emilerek kana karışır ve oradan hücrelere dağılır. Bu moleküller çeşitli reaksiyonlara uğradıktan sonra hücre için gerekli olan enerji üretilir. Bu enerjinin elde edilmesini sağlayan reaksiyonlar zincirinin büyük kısmı prokaryot hücrelerde mitokondride gerçekleşir. Hücre içine alınan glukoz molekülü hücre sitoplazmasında gerçekleşen glikoliz reaksiyonları sonucunda pirüvik asite parçalanır. Glukoz molekülünden gelen pirüvik asitler, yağların sindirimi sonucu oluşan yağ asitleri ve proteinlerin sindirimi sonucu açığa çıkan aminoasitler mitokondriye alınır ve burada yağ asidi oksidasyonu, sitrik asit siklusu, elektron transport zinciri ve oksidatif fosforilasyon gibi reaksiyonlar sonucunda yıkılırlar.<sup>5,6</sup>

### OKSİDATİF FOSFORİLASYON REAKSİYONLARI

Oksijenli solunum yapan hücrelerde değişik substratlardan alınan elektronların nikotinamid adenin dinükleotid (NAD<sup>+</sup>) ve flavin adenin dinükleotid (FAD) taşıyıcıları yardımıyla elektron transport zincirine taşınması ve O<sub>2</sub>'ye aktarılması sırasında oluşan enerji ile adenosin difosfat [adenosine diphosphate (ADP)] molekülünden Adenosin trifosfat [adenosine triphosphate (ATP)] molekülü edilmesi olayına oksidatif fosforilasyon denir. NAD<sup>+</sup> ve FAD hücre içi önemli elektron taşıyıcı moleküllerdir ve NAD<sup>+</sup> 2 elektron alıp indirgenerek NADH, FAD 2 elektron alıp indirgenerek FADH<sub>2</sub> hâlini alır. NADH VE FADH<sub>2</sub> taşıdıkları elektronları mitokondride bulunan elektron taşıma zincirine aktararak yükseltgenir-

ler ve tekrardan kullanıma hazır hâle gelirler. Elektron taşıma zincirine aktarılan elektronlar çeşitli taşıyıcılar aracılığıyla son alıcı olan O<sub>2</sub> molekülüne aktarılırlar ve bu reaksiyonlar sırasında ATP açığa çıkar.<sup>1,7</sup>

O<sub>2</sub> kendisine aktarılan elektronlarla indirgenerek su molekülünü oluşturur. Su molekülünün oluşabilmesi için bir O<sub>2</sub> molekülüne 4 elektron aktarılması gerekir ve bu elektronlar moleküle tek tek aktarılırlar. O<sub>2</sub> molekülüne bir elektron eklenmesi ile süper oksit radikali, 2 elektron eklenmesiyle hidrojen peroksit, 3 elektron eklenmesiyle hidroksil radikali oluşur. Bu radikaller arasında özellikle hidroksil radikali oldukça reaktiftir ve diğer radikallerden oluşumu da oldukça kolaydır. Elektronların O<sub>2</sub>'ye aktarılmasında görev alan enzim olan sitokrom oksidaz enzimi, bu aktarım sırasında oluşan zararlı radikallerin serbest kalmasını engelleyerek radikal kaçığına engel olur.<sup>1</sup>

Mitokondri haricinde sitoplazmada yürüyen bazı reaksiyonlar sonucunda lipid peroksil, alkoksil gibi oksijenli serbest radikaller de oluşabilir. Tüm bu serbest oksijen radikalleri, ROS olarak adlandırılırlar.<sup>3</sup>

## ANTİOKSİDANLAR

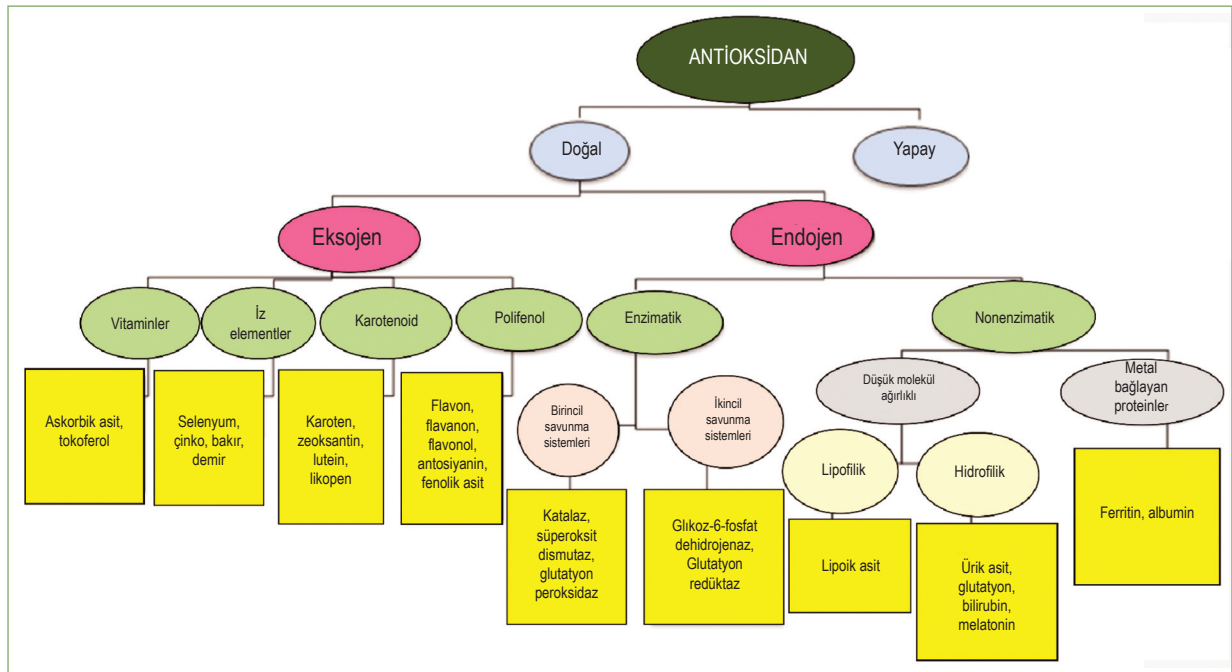
Mitokondride yürüyen oksidasyon reaksiyonlarının çok fazla olması ve bazı çevresel faktörlerin de varlığıyla bazı ROS'lerin miktarında artış ve hücre içine radikal kaçığı meydana gelebilir. ROS'ler, hücrede lipidler, proteinler ve nükleik asitler başta olmak üzere hücrenin tüm bileşenlere zarar verebilirler. Bu nedenle bu radikallerin temizlenmesi için evrimsel aşamada bazı hücrenel antioksidan mekanizmalar bulunmaktadır.<sup>1,4</sup>

ROS'lerin oluşumunu engelleyen ve meydana getirdikleri hasarları önleyen maddelere "antioksidan" adı verilir. Antioksidanlar, diğer kimyasalların oksidasyonunu geciktirerek veya önleyerek etki ederler.<sup>8</sup>

Antioksidan mekanizmalar endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olarak 2 gruba ayrılabilir.

### ENDOJEN KAYNAKLI ANTİOKSİDANLAR

Organizmanın doğal olarak geliştirdiği antioksidan mekanizmalar olan endojen kaynaklı antioksidanlar vücutta üretilirler ve serbest radikallerin vücuttan temizlenmesini sağlarlar. Endojen antioksidanların sınıflandırılması Şekil 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.<sup>9</sup>



ŞEKİL 1: Antioksidanların sınıflandırılması.

## EKSOJEN KAYNAKLI ANTIÖKSİDANLAR

Günümüzde bilinen çoğu antioksidan eksojen kaynaklıdır ve bitkiler gibi doğal kaynaklardan elde edilir. Eksojen kaynaklı antioksidanların sınıflandırması ve alt çeşitleri Şekil 1’de gösterilmiştir. Endojen antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda eksojen kaynaklı antioksidanlar takviye amacıyla kullanılabilirler.<sup>9</sup> Doğal kaynaklı bu antioksidanlar yıllar içerisinde araştırmacıların dikkatini çekmiş ve üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Günümüz teknolojisi ile yapı-etki mekanizmalarının aydınlatılmasıyla bu antioksidanların çeşitli preparatları eczanelerde gıda takviyeleri olarak kullanılmaktadır.

## DOĞAL FENOLİK BİLEŞİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

### Fenolik Asitler

Fenolik asitler, benzoik ve sinnamik asit türevleridir. Fenolik asitlerin radikal süpürücü aktivitelerinin, benzoik veya sinnamik asit moleküllerinin aromatik halkasına bağlı hidroksi kısımlarının sayısına bağlı olduğu gözlenmiştir. Aromatik halkaya 3 ve 5 pozisyonlarında bağlanan 2 metoksi parçası, fenolik asitlerin radikal süpürücü aktivitesini artırır.<sup>10</sup>

### Flavonoidler

Flavonoidler, bitkilerde yaygın olarak bulunur ve 3 karbon köprüsüne sahip 2 dış aromatik halkadan oluşur. Flavonoidlerdeki antioksidan aktivite mekanizması, serbest oksijen radikallerinin veya uyarılmış oksijen türlerinin doğrudan temizlenmesi, oksidatif enzimlerin inhibisyonu ve şelasyon özellikleri ile karakterize edilebilir.<sup>10</sup>

### Lignanlar

Lignanlar, ikame edilmiş sinamik alkollerin dimerizasyonu yoluyla fenilalaninden oluşan difenol bileşikleridir.<sup>10</sup>

### Stilbenler

Stilbenler; çilek, asma ve yer fıstığı gibi bitkilerde tipik olan bir fenolik bileşik sınıfıdır. Üzümlerde resveratrol kabuklarında birikir. En iyi bilinen stilben resveratroidir.<sup>10</sup>

Bitkilerde sıklıkla bulunan polifenollerin bir dizi mekanizma ile antioksidan özellik gösterebileceği bi-

linmektedir. Fenolik bileşikler serbest radikal süpürme, enzim aktivitesinin düzenlenmesi veya serbest radikal üretiminde yer alan metal iyonlarının şelatlanması yoluyla serbest radikal oluşumunu önleyerek antioksidan özellik gösterirler.<sup>11</sup>

Bu çalışmada, ROS üzerinde etkili ve günümüzde sıklıkla kullanılan bitkilerden bazıları hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

## ANTIÖKSİDAN AKTİVİTE GÖSTEREN BAZI BİTKİLER

### *Achillea Millefolium L.* (Civanperçemi)

*Achillea millefolium L.* (civanperçemi), Asteraceae familyasına ait, fitoterapi uygulamalarında kullanımından ötürü ham madde olarak üretilen çok yıllık bir bitki türüdür. *A. millefolium* antioksidan, spazmolitik, antiinflamatuvar, analjezik, hemostatik, anti-diabetik, antitümöral, antifungal, antiseptik ve hepatoprotektif etkilerinden dolayı kullanılmaktadır.<sup>12</sup> *A. millefolium* içeriğinde kamazulen, kafur, pinen, 1,8-sineol, flavonoidler, alkaloidler gibi aktif bileşikler bulundurulur.<sup>13,14</sup>

*A. millefolium*’un antioksidan özelliklerinin incelendiği in vitro bir çalışmada, su buharı distilasyonu ile elde edilen ve ana bileşenleri ökaliptol, kafur, a-terpineol, b-pinen ve borneol olan uçucu yağın difenil pikrilhidrazil radikallerini indirgelediği, hidroksil radikalini süpürücü etkisi olduğu ve sıçan karaciğer homojenatında nonenzimatik lipid peroksidasyonunu da inhibe ettiği gözlemlenirken, *A. millefolium*’un hem hidroksil radikalini süpürücü etkisi hem de lipid peroksidasyonunu inhibisyonu kurkuminden daha güçlü bulunmuştur.<sup>13,15</sup>

*A. millefolium*’un sıçanlarda sisplatin ile indüklenen oksidatif ve inflamatuvar oküler hasar üzerindeki biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, *A. millefolium*’un oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz dâhil olmak üzere sisplatinin neden olduğu oküler toksisiteye karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup>

### Klinik Çalışmalar

Yaptığımız çalışmada, *A. millefolium*’un antioksidan aktivitesinin değerlendirildiği bir klinik çalışmaya rastlanmamıştır.

## Toksosite

*A. millefolium*'un kronik kullanımının nefrotoksitesi böbrek fonksiyon testleri yapılarak değerlendirildi. Doksan gün boyunca *A. millefolium* ekstresine maruz kalan hayvanlardan alınan kan örneklerinde ürik asit seviyelerinde hafif bir değişikliğin yanı sıra bu hayvanlarda değerlendirilen diğer parametrelerin hiçbirinin (üre nitrojen, sodyum, potasyum ve kreatinin) değişmediği ve *A. millefolium*'un nefrotoksositeye sebep olmadığı gözlemlendi. Çalışma sonucunda, *A. millefolium* herhangi bir toksisiteye sebep olmamıştır.<sup>17</sup>

## *Aloe Vera* (L.) Burm.F. (Sarisabır)

*Aloe vera*, doğal polifenoller içeren ve antioksidan, antibakteriyel, antiinflamatuvar, sikatrizan, antikanser ve antidiyabetik etkileri sebebiyle yüzyıllardır kullanılan tıbbi bir bitkidir.<sup>18</sup>

*A. vera*, özellikle yapraklarında bulunan polisakkaritler, flavonoidler, karbonhidratlar, kumarinler, tanenler, kromonlar, alkaloidler, antrakinonlar, pironlar, fitosteroller, antronlar, fenoller gibi fitokimyasalların biyolojik aktivitelerinden dolayı kullanılmaktadır.<sup>19</sup> *A. vera*'daki fenolik bileşikler serbest radikalleri etkisiz hâle getirerek hücrelerde nükleik asit ve proteinleri oksidatif hasara karşı koruyarak yüksek antioksidan aktivite gösterirler.<sup>20</sup>

## Klinik Çalışmalar

*A. vera*'nın antioksidan özelliklerinin araştırıldığı ve 53 sağlıklı gönüllüyle yapılan bir klinik çalışmada, *A. vera* jel ekstresinin 14 gün boyunca günde 1 kez içilmesinin, gönüllülerin toplam antioksidan kapasitelerini artırdığı görülmüştür.<sup>21</sup>

*A. vera*'nın dış eti iltihabını azaltmadaki etkinliğini değerlendirmek ve test bölgesinde *A. vera* uygulaması öncesi ve sonrası antioksidan seviyelerini karşılaştırmak amacıyla 30 gönüllü ile yapılan bir çalışmada, *A. vera* uygulaması sonrasında test bölgesindeki antioksidan seviyelerinde önemli bir artış görülmüştür.<sup>22</sup>

## Toksosite

*A. vera*; dahili diyare, hipokalemi, psödomelanoz koli, böbrek yetersizliği, fototoksosite ve aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir.<sup>23</sup>

Yakın zamanda, *A. vera* bütün yaprak ekstresi, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından olası bir insan kanserojeni olarak sınıflandırılmıştır ve bu sebeple kullanılmasında dikkatli olunması gerekmektedir.<sup>24</sup>

## *Glycyrrhiza Glabra* L. (Meyan)

*Glycyrrhiza glabra*, Fabaceae familyasına ait, Akdeniz ülkelerine özgü ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan tıbbi bir bitkidir. Bitkinin kökleri alkaloidler, glikozitler, fenolik bileşikler, liquiritin, isoliquiritin, liquiritigenin, rhamnoliquiritin, neoliquiritin, licoflavonol, formononetin glabrol, glabrol, glisarin, glabridin formononetin gibi flavonoid ve izoflavonoidler, müsilaj, glisirizin, 24-hidroksiglisirizin, glabranin A ve B, glabrolit, izoglabrolit gibi triterpenik saponinler, lipidler, tanenler, steroller ve steroidler içerir.<sup>25-27</sup>

Glabridin, hispaglabridin A ve B bitkinin antioksidan aktivitesinden sorumlu biyoaktif içerikleridir.<sup>28</sup>

*G. glabra* köklerinden elde edilen licochalcone A ROS'nin üretilmesini önleyerek oksidatif stresi azaltmaktadır. Bir çalışmada, licochalcone A'nın serbest radikal süpürücü aktivitesi, DPPH tahlil kiti ve kontrol grubunda gallik asit kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlara göre licochalcone A'nın 98,4 µM konsantrasyonunda %61,66 oranında ve 197,1 µM konsantrasyonunda %77,92 oranında serbest radikal süpürücü aktivite gösterdiği bulunmuştur.<sup>29</sup>

*G. glabra* köklerinde bulunan fenolik bileşikler, yapılarında bulunan elektron verici gruplar sayesinde serbest radikal süpürücü etki gösterir. Bir başka çalışmada, *G. glabra* kök ve yaprak ekstrelerinin serbest radikal süpürücü etkileri difenilpikrilhidrazil, hidroksil, süperoksit ve nitrik oksit (NO) radikalleri üzerinden hesaplandı. Çalışma sonucu, *G. glabra* kök ekstresinin yaprak ekstresine oranla belirgin şekilde daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu gösterdi. Elde edilen sonuçlar, bitkinin yüksek fenolik bileşik içeriği sayesinde güçlü bir antioksidan potansiyele sahip olduğunu ve insan vücudundaki oksidatif hasarı azaltmak için kullanılabileceğini göstermektedir.<sup>30</sup>



### Klinik Çalışmalar

Doğal bir polifenolik antioksidan olan glabridinin, düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)] oksidasyonu üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı gönüllülere 6 ay boyunca meyan kökü etanol ekstresi oral yoldan verilmiştir. Gönüllülerin LDL oksidasyonu, tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin oluşumu ölçülerek yapıldı. Sonuç olarak, gönüllülerin oksidatif stres seviyesinin ve plazma LDL oksidasyonunun %20 oranında azaldığı görülmüştür.<sup>31</sup>

### Toksosite

Yüksek dozlarda glisirizin maruziyeti hipermineralokortikoid benzeri etkilere sebep olabilir. Glisiretinik asit ve meyan kökü saponinleri, 11-β-hidroksisteroid dehidrojenaz enzimini inhibe edebilir, bu da kortizolün neden olduğu bir mineralokortikoid etkiye ve bunun sonucunda sodyumun yükselmesine ve potasyum seviyelerinin azalmasına yol açar.<sup>32</sup> Bir vaka çalışmasında, aşırı tüketimi ödem, hipokalemi ve trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir.<sup>33</sup> Kronik *G. glabra* kökü tüketimi, birincil hiperaldosteronizm ile karşılaştırılabilir bir duruma neden olur. Ayrıca tuz tutulması, hipokalemi, hipertansiyon, metabolik alkaloz, hipoaldosteronizm ve düşük renin aktivitesi ile karakterize bir durum olan hiperminerakortikoidizme yol açabilir.<sup>34</sup>

### *Moringa Oleifera* Lam. (Moringa)

*Moringa oleifera*, Moringaceae familyasına mensup M.Ö. 150 yıllarından beri fitokimyasal ve farmakolojik özellikleri nedeniyle kullanılan bir tıbbi bitkidir. *M. oleifera*'nın anavatanı Hindistan'dır, ancak Avrupa ve Asya dâhil olmak üzere dünyanın diğer bölgelerinde de yaygın olarak yetiştirilmektedir. *M. oleifera* geleneksel tıpta anksiyete, astım, bronşit, hipertansiyon, psöriyazis gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Moringa yağının, Mısır döneminde beri vücut ve saç bakımında kullanıldığı bilinmektedir.<sup>35</sup> *M. oleifera* yapraklarının metanollü ekstresi klorojenik asit, rutin, quersetin, glikozit ve kamferol içerirken kök ve gövde kabuklarında prosyanidinler tespit edilmiştir.<sup>36</sup> *M. oleifera* yaprak ekstresi zengin polifenol içeriğinden dolayı güçlü antioksidan aktivite gösterir ve oksidatif hasarı önler.<sup>37</sup>

*M. oleifera* yaprak ekstresinin radyasyona bağlı lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, İsviçre albino farelerine, radyasyona maruz bırakılmadan önce 15 gün boyunca *M. oleifera* yaprak ekstresi (300 mg/kg vücut ağırlığı) uygulandı. Çalışma sonucunda, *M. oleifera* yaprak ekstresinin karaciğerde indirgenmiş glutasyonu yenilediği ve hepatik lipid peroksidasyonunda radyasyona bağlı artışı önlediği gözlemlendi. Fitokimyasal analiz, *M. oleifera* yaprak ekstresinin radyasyon kaynaklı serbest radikalleri temizleyerek hepatik lipid peroksidasyonunun önlenmesinde anahtar rol oynayabilen askorbik asit ve kateşin, epikateşin, ferulik asit, ellagik asit, mirisetin gibi çeşitli fenolik bileşikler içerdiğini göstermiştir.<sup>38</sup>

### Klinik Çalışmalar

*M. oleifera*'nın antioksidan özelliklerinin araştırıldığı yeterli klinik çalışma bulunamamıştır.

### Toksosite

*M. oleifera*'nın toksisitesi araştırılmıştır. İnsan periferik kan mononükleer hücrelerine, sitotoksiteyi indüklemek için dereceli dozlarda *M. oleifera* yaprak ekstresi uygulanması sonucu *M. oleifera*'nın 20 mg/mL'de sitotoksik olduğu gösterilmiştir. *M. oleifera*, 3.000 mg/kg seviyelerinde genotoksiktir. Bununla birlikte, alım ≤1.000 mg/kg vücut ağırlığı seviyelerinde güvenlidir.<sup>39</sup>

*M. oleifera*'nın yapraklarından elde edilen sulu ekstrenin oral toksisitesinin araştırıldığı bir başka çalışmada, akut toksosite testinde *M. oleifera* ekstresi 2.000 mg/kg dozunda bile hayvanlarda ölüme neden olmamıştır. Sıçanlarda 400, 800 ve 1.600 mg/kg'da bu ekstrelerle yapılan oral tedaviler, toplam protein, karaciğer enzimleri ve bilirubin seviyelerinde önemli değişikliklere neden oldu. Çalışmada, bitkinin hem beslenme hem de tıbbi kullanımlar için nispeten güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>40</sup>

### *Camellia Sinensis* (L.) Kuntze (Çay)

*Camellia sinensis*, çay üretmek için yaprakları ve yaprak tomurcukları kullanılan Theaceae familyasına ait tıbbi bir bitkidir. Tüm dünyada tüketilen siyah çay, beyaz çay, yeşil çay ve oolong çayının tümü bu türden hasat edilir.<sup>41</sup>

*C. sinensis* epikateşin gallat, epikateşin epigallokateşin gibi flavanoller; kamferol ve quersetin gibi flavonoller; malvidin ve delphinidin gibi antosiyanidinler; apigenin ve rutin gibi flavonlar; kafein, teofilin ve teobromin gibi alkaloidler içerir.<sup>42</sup>

*C. sinensis* polifenollerinin moleküler yapısında insan vücudunda patolojik değişikliklere neden olan serbest radikallerin zincir reaksiyonunu sonlandırabilen aktif hidroksil hidrojenleri vardır ve bu polifenoller, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutazın aktivitesini artırarak C ve E vitaminlerinden daha güçlü antioksidan aktivite gösterir.<sup>43</sup>

### Klinik Çalışmalar

*C. sinensis*'in doza bağımlı antioksidan özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, 5'i kadın ve 5'i erkek olmak üzere 10 sağlıklı gönüllüye birer hafta aryla 150 mL, 300 mL ve 450 mL yeşil çay infüzyonu verildi. Yeşil çayın 300 ve 450 mL alınmasından sonra plazmanın toplam antioksidan kapasitesinin önemli ölçüde arttığı görülürken, 150 mL'de istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi.<sup>44</sup>

Tip 2 diyabetli hastalarda epigallokateşin-3-gallat'ın metabolik faktörler ve oksidatif stres üstüne etkilerinin bazı biyobelirteçler aracılığıyla değerlendirildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Tip 2 diyabetli 50 hasta 2 ay boyunca günde 2 tablet (300 mg) epigallokateşin-3-gallat (n=25) veya plasebo olarak buğday unu (n=25) tüketmiştir. Uygulama öncesi ve sonrasında toplam antioksidan kapasite, interlökin-6, lipid profili, ortalama arter basıncı, plazmanın aterosklerotik indeksi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, epigallokateşin-3-gallat takviyesinden sonra serum toplam antioksidan kapasite seviyelerinde önemli bir artış gözlemlendi. Ayrıca toplam antioksidan kapasite seviyelerindeki değişiklik takviye grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha anlamlı bir şekilde yüksek bulundu.<sup>45</sup>

### Toksosite

*C. sinensis*'in subakut toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada, farelere 28 gün boyunca 625, 1.250 ve 2.500 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozlarında yeşil çay ekstresi verildi. Sonuçlar, *C. sinensis* ekstresinin oral yoldan uygulanmasının olumsuz etkilere neden olmadığını gösterdi.<sup>46</sup>

*C. sinensis*'in prenatal ve postnatal toksisitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, gebe Whister albino sıçanlarına 50 ve 100 mg/kg/gün siyah çay ekstresi verilmiştir. Çalışma sonucunda, postnatal dönemde nefrotoksisite gözlemlendi ve yavruların normal büyümesi gecikti. Ayrıca artmış proinflatuar sitokin seviyesi, azalmış antiinflatuar sitokin seviyesi, proteinüri ile karakterize preeklampsi benzeri semptomlara neden oldu. Bu nedenle *C. Sinensis*, hem annelerde hem de yavrularda toksisiteye sebep olduğundan gebelik ve laktasyon dönemlerinde kullanımına dikkat edilmelidir.<sup>47</sup>

### *Nigella Sativa* L. (Çörekotu)

*Nigella sativa* L. Ranunculaceae familyasına mensup, gıda olarak sıklıkla kullanılan bir tıbbi bitkidir. *N. sativa* Doğu Akdeniz, Kuzey Afrika, Hindistan ve Güneybatı Asya'da doğal olarak yetişmektedir ve Mısır, İran, Yunanistan, Suriye, Arnavutluk, Türkiye, Suudi Arabistan, Hindistan ve dâhil olmak üzere birçok ülkede kültürü yapılmaktadır. *N. sativa*, geleneksel olarak idrar söktürücü, mideyi ve terletici özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır.<sup>48</sup>

Elli obez gönüllü ile yapılan randomize ve çift kör kontrollü bir klinik çalışmada, *N. sativa* tohumu yağının 8 haftalık uygulamanın ardından süperoksit dismutaz (SOD) seviyesini ve vücut ağırlığını plasebo grubuna kıyasla önemli ölçüde azaltarak antioksidan özellik gösterdiği bulunmuştur.<sup>49</sup>

*N. sativa* tohumu yağı, aterosklerotik süspansiyonla beslenen sıçanlarda antiperoksidatif ve antioksidan etkileri açısından araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, *N. sativa* tohum yağının süperoksit dismutaz, katalaz [catalase (CAT)] ve glutatyon redüktaz aktivitelerini artırdığı ve serbest radikallere karşı plazma toplam antioksidan gücünü %88 oranında etkili bir şekilde yenilediği bildirilmiştir.

*N. sativa* yağının ve ana biyoaktif bileşeni olan timokinonun, sisplatin tedavisinden dolayı sıçan bağırsağında oluşan hasara karşı koruyuculuğu araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, hem *N. sativa* yağı hem de timokinon uygulaması, bağırsak mukozasında karbonhidrat metabolizması enzimleri ve antioksidan savunma sisteminin enzimatik ve enzimatik olmayan parametrelerinde sisplatin kaynaklı değişiklikleri önemli ölçüde iyileştirdiği gösterildi.<sup>50</sup>

## Toksisite

*N. sativa*'nın aktif bileşenlerinden timokinonun akut oral toksisitesi ve subkronik toksisitesi araştırılmıştır. LD50 değeri, İsviçre albino farelerinde 2,4 g/kg olarak rapor edilirken, yüksek dozlarda toksisite belirtilerinin hipoaktivite ve solunum güçlüğü olduğu belirtilmiştir. Timokinon (2 ve 3 g/kg) uygulamasından 24 saat sonra karaciğer, böbrek ve kalp dokularındaki indirgenmiş glutatyon seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir. Farelere 90 gün boyunca %0,01, 0,02 ve %0,03 konsantrasyonlarda (yaklaşık olarak 30, 60 veya 90 mg/kg/gün) timokinon uygulanmıştır ve sonuçta hiçbir ölüm veya toksisite belirtisi gözlenmemiştir.<sup>51</sup>

## Klinik Çalışmalar

*N. sativa* içeriğindeki kimyasal bileşenler nedeniyle doğal olarak antioksidan aktivite potansiyeline sahip bir bitkidir.

Kaatabi ve ark., Tip 2 diyabet hastalarında *N. sativa* kullanımının glisemik kontrolü sağlamada ve oksidatif stresi iyileştirmedeki rolünü araştırmışlardır. Plasebo kontrollü randomize yürütülen çalışmaya, 114 Tip 2 diyabet hastası katılmıştır. Hastalar 57 plasebo, 57 *N. sativa* grubu olarak ayrılmış olup, standart tedavilerine ek olarak çalışma ürününü kullanmışlardır. Oksidatif stresin ölçülmesinde SOD aktivitesi, CAT aktivitesi, glutatyon seviyesi ve lipid peroksidasyon indeksi gibi hücre içi antioksidan mekanizmalar kullanılmıştır. İki yıllık takibin sonunda, *N. sativa* grubundaki hastalarda hücre içi antioksidan durumlarda artış ve oksidatif strese azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>52</sup>

Hadi ve ark., *N. sativa* yağının romatoid artritli hastalarda inflamatuvar sitokin yanıtı ve oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışma, plasebo ve müdahale gruplarında yirmi beşer kişi olacak şekilde 50 hasta üzerinden planlanmış olup, 11 hasta çalışma sırasında çeşitli nedenlerden dolayı çalışmadan ayrılmıştır. Plasebo grubunda 16, *N. sativa* grubunda 23 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Çalışmada antioksidan aktivitenin değerlendirilmesinde SOD aktivitesi ve CAT aktivitesi kullanılmıştır. Oksidatif stresin ölçümünde NO ölçümü ve serum malondialdehid (MDA) konsantrasyonu kullanılmıştır. Çalışma sonuçları incelendiğinde, *N. sativa* ile te-

davi edilen grupta NO ve MDA seviyelerinde azalma gözlenirken, SOD, CAT ve toplam antioksidan kapasite seviyelerinde bir değişiklik izlenmemiştir, araştırmacılar bunun nedeninin çalışma dizaynı olabileceğini öne sürmektedir. Çünkü diğer antioksidan parametrelerde olumlu sonuçlar izlenmiştir. *N. sativa*'nın hem oksidatif stres hem de inflamatuvar süreci etkileyen nükleer faktör-kappa B inhibisyonu üzerinden etki ederek antioksidan etki gösterdiği tahmin edilmektedir.<sup>53</sup>

Bu çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, *N. sativa*'nın oksidatif stresin azaltılmasında önemli bir antioksidan olabileceği, fakat daha fazla çalışmaya gereksinim duyulduğu söylenebilir.

## *Vitis Vinifera* L. (Üzüm)

*V. vinifera*, Vitaceae familyasına mensup, yıllık 67 milyon tondan fazla üretim ile dünya çapında hasadı yapılan ve antioksidan, antiinflamatuvar, analjezik etkileri dolayısıyla sıklıkla kullanılan tıbbi bir bitkidir.<sup>54,55</sup> *V. vinifera*'nın kimyasal bileşiminde C ve E vitaminleri; lutein ve beta karoten gibi karotenoidler; kuersetin-3-glukuronid, kuersetin-3-glukozit, kuersetin-3-rutinozid gibi flavonoller; prosiyanidin B1, prosiyanidin B2, kateşin, epikateşin, epigallokateşin gibi flavan-3-ol bileşikleri; kaftarik asit ve kumaroil tartarik asit gibi hidroksisinnamik asitler; delphinidin-3-glukozit, siyanidin-3-glukozit, petunidin-3-glukozit, peonidin-3-glukozit, malvidin-3-glukozit gibi antosiyaninler; piseid ve trans-resveratrol gibi stilbenler bulunur.<sup>56</sup>

*V. vinifera* dallarının sulu ekstresinin antioksidan kapasitesi insan keratinosit hücre kültüründe değerlendirildi. Ekstrenin uzun süreli antioksidan kapasitesi, in vitro kimyasal yöntemlerle ölçüldü ve indirgenmiş glutatyon seviyeleri ve plazma zarı oksidoredüktaz aktivitesi üzerindeki etkisi belirlendi. Sonuç olarak, *V. vinifera* sulu ekstresinin indirgenmiş glutatyon konsantrasyonunu ve trans plazma membranı oksidoredüktaz aktivitesini zamana ve doza bağlı bir şekilde artırarak antioksidan aktivite gösterdiği gösterilmiştir.<sup>57</sup>

Gıda takviyesi olarak kullanılan üzüm suyunun kardiyak oksidatif strese karşı etkisi ve ROS'nin oluşumu üzerindeki etkilerini belirlemek için kardiyak H9C2 miyositleri üzerinde test edilmiştir. Çalışma,



üzüm suyunun kaspaz-3 aktivitesini yaklaşık %47 oranında azaltarak doğrudan radikal süpürme aktivitesi gösterdiğini buldu. Ayrıca kardiyak hücreler, doksorubisine ve farklı dozlarda üzüm suyu kombinasyonuna maruz bırakıldı. Sonuç olarak, üzüm suyunun ROS'yi %31 oranında ve kaspaz-3 aktivitesini de %60 oranında baskılayarak oksidatif hasara karşı koruma sağladığı görülmüştür. Her iki deneyde de yüksek dozlardaki ürünün prooksidan etki göstererek oksidatif strese sebep olabileceği bulundu. Bu sebeple istenmeyen prooksidan etkilerden kaçınmak için üzüm suyunun kontrollü dozlarda kullanılması gerekmektedir.<sup>58</sup>

Polifenol bakımından zengin üzüm posası ekstrelerinin in vitro antioksidan özelliklerinin araştırıldığı ve bu özelliklerin in vivo olarak da geçerli olup olmadığının belirlenmesi amacıyla bir araştırma yapılmıştır. Elde edilen bulgular, test edilen ekstrenin, DPPH ve ABTS radikallerini temizleyerek ve peroksil ve hidroksil radikallerinin neden olduğu DNA hasarını engelleyerek in vitro olarak güçlü bir antioksidan etkisi gösterdiğini bulmuştur. Bununla birlikte, aynı antioksidan etkiler in vivo modelde gösterilememiştir.<sup>59</sup>

#### Klinik Çalışmalar

Önemli bir antioksidan olan resveratrolün 45-70 yaşları arasındaki kadınlarda anti-aging etkilerinin araştırıldığı kör bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya, açık foto yaşlanma belirtileri gösteren 8 kadın katılmış ve günde 2 kez verilen kremi kullanmışlardır. Tüm gönüllüler 1 ve 30. günlerde değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda gözle görülür bir iyileşme tespit edilmiştir.<sup>60</sup> Ayrıca 110 genç erişkin ve sağlıklı erkek ile yapılan tek kör, randomize bir çalışmada, 8 hafta boyunca günde 2 kez yanak derisine %2 üzüm çekirdeği ekstresi içeren topikal krem veya plasebo uygulaması, üzüm ekstresinin antioksidan açısından zengin formülasyonunun plaseboya kıyasla cilt melanin seviyeleri, elastikiyet ve sebum içeriği üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir.<sup>61</sup>

Sağlıklı yaşlı erişkinlerde *V. vinifera* içeren gıda takviyesinin bilişsel işlev ve nöropsikolojik durum üzerindeki potansiyel yararlı etkilerini araştırmak amacıyla randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma yapılmıştır. Çalışmaya katılan 111 gönüllü

rastgele 2 gruba ayrıldı; 1. grup 12 hafta boyunca (250 mg/gün) *V. vinifera* içeren gıda takviyesi Cognigrape® [Bionap Belpasso (CT), İtalya] kullandı ve 2. grup aynı süre içinde plasebo kullandı. Takviye süresinin bitiminden önce ve sonra bilişsel işlev ve nöropsikolojik durum çeşitli testler ve değerlendirme ölçekleri kullanılarak değerlendirildi. Çalışma sonuçları, 12 haftalık Cognigrape® takviyesi kullanımının güvenli olduğunu, fizyolojik bilişsel profilleri iyileştirebileceğini ve aynı zamanda sağlıklı yaşlı erişkinlerde negatif nöropsikolojik durumu iyileştirebileceğini gösterirken *V. vinifera*'nın bu etkilerinin, beyindeki antioksidan durumunda iyileşme ve serbest radikal kaynaklı nöron hasarının önlenmesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>62</sup>

Üzüm prosiyanidinlerini içeren ticari bir preparat olan Leucoselect® (Indena S.p.A.Milan, İtalya) ile 20 genç gönüllüyle yapılan tek körlü randomize, plasebo kontrollü çapraz bir çalışmada, gönüllülere 5 gün boyunca 300 mg üzüm prosiyanidin ekstresi veya plasebo verilmiştir. Sonuçta, üzüm ekstresinin serumdaki antioksidan aktiviteyi yükselttiği gösterilmiştir.<sup>63</sup>

#### Toksisite

Üzüm çekirdeği ekstresinin kullanımının güvenliğini belirlemek için bir dizi toksikolojik test yapılmıştır. Üzüm çekirdeği ekstresi, Fischer 344 sıçanları kullanılarak akut ve subkronik oral toksisite ve *Salmonella typhimurium* kullanılarak ters mutasyon testi, Çin hamsteri akciğeri hücreleri kullanılarak kromozomal sapma testi ve fareler kullanılarak mikronükleus testi ile mutajenik potansiyel açısından incelenmiştir. İki ve 4 g/kg dozlarında akut oral toksisite kanıtı ve yukarıdaki testlerde mutajenite kanıtı bulunamamıştır. Sıçanlara 90 gün boyunca %0,02, %0,2 ve %2 seviyelerinde üzüm çekirdeği ekstresi uygulanması, gözle görülür toksisite belirtilerine neden olmamıştır. Subkronik oral toksisite gözlemlenmemiştir.<sup>64</sup>

Resveratrol toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada, 29 gün boyunca 40 sağlıklı gönüllüye 0,5, 1, 2,5 ve 5 µg'lik 4 doz resveratrol uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, 0,5 ve 1 µg dozlarında resveratrolün tamamen güvenli olduğu ve 2,5 ve 5 µg dozlarında ters gastrointestinal etkilerin ortaya çıktığı görülmüştür.<sup>65</sup>

## TARTIŞMA

Yaşlanma süreci, canlılarda çeşitli etkenlere bağlı olarak gelişen dinamik bir süreçtir. Bu sürecin fizyolojik ve psikolojik olarak birçok nedeni ve sonucu bulunmaktadır. Araştırmacılar, bu süreci daha iyi anlamaya ve çözümlenmeye odaklı olarak çalışmalarını yürütmüşlerdir. Bu amaçla çeşitli teoriler ortaya çıkmış ve araştırmalara konu olmuştur. Bu teorilerden en ön plana çıkanlardan biri “Mitokondriyal Serbest Radikal Yaşlanma Teorisi”dir.

Mitokondriyal Serbest Radikal Yaşlanma Teorisi'ne göre mitokondride gerçekleşen solunum reaksiyonları sonucu ortaya çıkan ve endojen antioksidan reaksiyonlarla temizlenemeyen serbest radikaller yaşlanma sürecine aracılık etmektedir. Serbest radikaller, hücrenin normal bir fonksiyonu olarak tüm hücrelerde sürekli olarak üretilir. Ancak aşırı serbest radikal üretimi, hücresel düzeyde lipidler ve proteinler üzerinden hücresel hasara neden olarak ve hücrelerde oksidatif stres oluşumunu tetikleyerek birçok hastalığın oluşmasında rol oynayabilir. Bu nedenle bu radikallerin temizlenmesi oldukça önemlidir.

Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek veya onları temizleyerek serbest radikal kaynaklı doku hasarını ve oksidatif stresi önler.

Endojen antioksidan mekanizmaların yeterli olmadığı durumlarda eksojen antioksidanların kullanımını gündeme gelmektedir. Bu sebeple her ne kadar bazı araştırmacılar konuyla ilgili çekimser olsalar da antioksidan gıda takviyelerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Türkiye’de gıda takviyesi kullanımı sıklığı ve miktarının belirlenmesi amacıyla yapılan bir anket çalışmasının sonuçlarına göre 800 kişiden %35,3’ünün gıda takviyesi kullandığı belirlenmiştir.<sup>66</sup>

Amerika Birleşik Devletleri’nde 2009 yılında yapılan bir analize göre kullanılan gıda takviyelerinin %54’ünü C vitamini, %64’ünü E vitamini, %14’ünü alfa ve beta-karoten ve %11’ini selenyumun oluşturduğunu öngördü.<sup>67</sup>

Günümüzde özellikle antioksidan etki elde etmek amacıyla bitkilerin kullanımı oldukça yaygın-

laşmış bir trenddir. Bitkiler içerdikleri polifenoller, flavonoidler ve fenolik bileşiklerden ötürü doğal antioksidanlar olarak hareket ederek oksidatif stresi önleyebilir. Fakat antioksidan etkinliği kanıtlanmamış veya etkili olduğu bilinen fakat çeşitli nedenlerle kullanımını doğru olmayan birçok bitki kişiler tarafından yanlış şekillerde kullanılmaktadır. Antioksidan aktivite amacıyla kullanılacak bitkilerin içerisindeki etken madde teşhislerinin doğru bir şekilde yapılmış ve etkinliğinin kanıtlanmış olması, bu bitkilerin etkililiğinin ve güvenliliğinin incelendiği klinik araştırmaların yapılmış olması gerekmektedir. Bu çalışmada *A. millefolium*, *A. vera*, *G. glabra*, *M. oleifera*, *C. sinensis*, *N. sativa* ve *V. vinifera* türlerinin in vivo ve in vitro antioksidan özellikleri, klinik çalışmaları ve toksisiteleri incelendi.

Kullanılan bitkilerdeki antioksidan aktiviteden sorumlu etken maddelerin çok farklı yapıda sekonder bileşikler olduğu görülmektedir. Bitkilerdeki antioksidan etkiden sorumlu bileşikler arasında en çok quersetin, liquiritin gibi flavonoidler; 1,8 sineol ve kamazulen gibi seskiterpenler; glisirizin, glabranin A ve B gibi triterpenik saponinler; kalkon bileşikleri ve antosiyanidinler dikkat çekmektedir.

Yaptığımız araştırmada, *A. millefolium* ve *M. oleifera* türlerinin antioksidan aktivitesinin in vitro olarak gösterilmesine karşın aktiviteyle ilgili yeterli klinik çalışma olmadığı görülmüştür.

*A. vera*’nın güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği yapılan in vitro ve klinik çalışmalarla desteklenmesine rağmen bitkinin olası toksisitesi ve Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından olası bir insan kanserojeni olarak sınıflandırılmış olması kullanımına dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.<sup>21-24</sup>

*G. glabra* kök ekstresinin güçlü bir antioksidan etkisi olduğu gerek in vitro olarak gerekse klinik çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>30,31</sup> Ancak bitkinin olası toksisitesi sebebiyle dikkatli kullanılması gerekmektedir. *G. glabra*, içerdığı glisirizin sebebiyle prednizolon metabolizmasını inhibe ederek plazma konsantrasyonlarını artırabilir.<sup>68</sup> Ayrıca *G. glabra* gibi estrojenik etkileri olan bitkilerin estrojen türevi ilaçlarla birlikte kullanılması advers/toksik etkilerini artırabilir.<sup>69</sup> *G. glabra* aynı zamanda CYP3A4’ü inhibe eden bir izof-

lavon olan glabridin içerir ve bu sebeple varfarin metabolizmasını artırabilir.<sup>70</sup> Tüm bu olası ilaç etkileşimleri *G. glabra*'nın klinik kullanımında çok dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

*M. oleifera* ve metaboliti klorojenik asidin CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerini ketokonazol ile kıyaslandığında çok daha az inhibe ettiğini gösteren bir çalışmaya göre bitkinin kullanımının güvenli olabileceği görülmekle birlikte, yine de bu 2 enzimle metabolize olan ilaçlarla kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir.<sup>71</sup>

*V. vinifera* bileşiminde C ve E vitaminleri; kuersetin-3-glukuronid, kuersetin-3-glukozit, kuersetin-3-rutinozit gibi flavonoller; prosiyanidin B1, kateşin, epikateşin, epigallokateşin gibi flavan-3-ol bileşik-leri; delphinidin-3-glukozit, siyanidin-3-glukozit, malvidin-3-glukozit gibi antosiyaninler ve trans-resveratrol gibi stilbenler içerdiği için hem gıda takviyesi olarak hem de günlük diyetle sıklıkla kullanılan bir doğal antioksidandır. *V. vinifera*'nın antioksidan özellikleri pek çok in vitro modelde gösterilmiştir, buna karşın aynı etki in vivo olarak gösterilememiştir.<sup>57</sup> *V. vinifera*'nın antioksidan özelliklerinin araştırıldığı klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmesine karşın bu çalışmalar yeterli düzeyde değildir.<sup>58-61</sup> Yapılan çalışmalarda ayrıca bitkinin yüksek dozlarda kullanılması sonucu prooksidan aktivite göstererek oksidatif hasara sebep olabileceği de bulunmuştur.<sup>56</sup>

Resveratrolün nifedipin (antihipertansif), niasin (antilipemik) veya lovastatin (antilipemik) etken maddeleri ile birlikte kullanımı araştırılmıştır. Yüksek dozda resveratrol (10 mg/kg veya yaklaşık 15 bardak şarap) ile söz konusu maddelerin birlikte uygulanması nifedipin konsantrasyonunda %65'lik bir azalmaya, lovastatin konsantrasyonunda ise %35'lik bir azalmaya neden olurken, kandaki niasin seviyesinin %20 arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca resveratrol, enzim aktivitesinde sitokrom P4503A'da %22 azalmaya neden olmuştur. Bu düşüş, artan niasin düzeylerini açıklayabilir. Bu sebeple diğer ilaçlar alınırken yüksek doz resveratrol (veya içeren ürünler) dikkatli kullanılmalıdır.<sup>72</sup> Ayrıca resveratrolün biyoyararlanımı hızlı metabolize olması sebebiyle neredeyse sıfırdır.<sup>73</sup>

Antioksidanların faydalarıyla ilişkili pek çok çalışma olmasına karşın bilinçsiz bir şekilde ve yüksek dozda kullanılmalarının güvenli olmadığı unutulmalıdır. Örneğin bazı çalışmaların sonuçları, yüksek dozda beta-karoten takviyelerinin kullanımını sigara içenlerde artan akciğer kanseri riskine ve yüksek doz E vitamini takviyelerinin kullanımını hemorajik inme riskinde artış ile ilişkilendirmiştir.<sup>65</sup>

Biyolojik sistemlerde prooksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge olduğundan antioksidanların fazla kullanılması durumunda gerçekleşebilecek etkiler araştırılmalıdır.

Yüksek düzeyde ROS'nin DNA hasarını indükleyerek ve böylece kansere neden olan mutasyonların oranını hızlandırarak, inflamatuvar yolları aktive ederek ve enerji metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olan hipoksi ile indüklenebilir faktörü stabilize ederek kanser oluşumunu teşvik ettiği düşünülmektedir. Bu sebeple ROS'nin kanseri teşvik edici eylemleri, antioksidanların kullanımının kanser riskini azaltacağı fikrinin temelini oluşturur.

Ancak birçok kanser hücresi tipinde ROS seviyeleri artmış olsa da kanser hücrelerinin ölümden kaçınmak için ROS "ayak izlerini" belirli bir eşğin altında sınırlamaları gerekir. Bu sebeple antioksidan savunma sistemlerinin aşırı uyarılmasının sebep olabileceği etkiler tartışılmalıdır.<sup>74</sup>

## SONUÇ

Bu derlemede, dünyanın dört bir yanından tıbbi açıdan önemli ve antioksidan özellikleri sebebiyle sıklıkla kullanılan bitki türleri değerlendirildi. Bu türlerin çoğu yüksek miktarda fenolik bileşikler içerdikleri için yüksek antioksidan aktivite göstermektedir, ancak bu etkileri destekleyecek yeterli klinik çalışma bulunamamıştır. Bitkilerin antioksidan aktivitelerini belirlemek için çeşitli çalışmalarda kullanılan farklı deneysel yöntemler nedeniyle bu türlerin antioksidan etki güçlerine göre sıralaması söz konusu değildir.

Çalışmamızda güçlü antioksidan aktivite gösterdiği iddia edilen türlerin in vivo ve klinik çalışmaları yetersiz bulunmuştur. Söz konusu bitki ekstraktlarının klinik etkinliğine dair net bir kanıt olmadığından an-

tioksidan aktivitenin in vitro deneylerle gösterilmesi yetersizdir. Bu nedenle bu türler üzerinde daha fazla klinik çalışma yapılmasına ve bu bitkilerin antioksidan gıda takviyesi olarak koruyucu tıpta kullanılmasından önce sistematik olarak araştırılmasına, gerek diğer besinlerle gerekse ilaçlarla birlikte kullanılmasının güvenliliğine dair araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Yağız Üresin, Emine Akalın, Beyznur Bostancı, Şebnem Dönmez; **Tasarım:** Yağız Üresin, Emine Akalın, Beyznur Bostancı, Şebnem Dönmez; **Denetleme/Danışmanlık:** Yağız Üresin, Emine Akalın; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Beyzanur Bostancı, Şebnem Dönmez; **Analiz ve/veya Yorum:** Yağız Üresin, Emine Akalın, Beyznur Bostancı, Şebnem Dönmez; **Kaynak Tararaması:** Beyzanur Bostancı, Şebnem Dönmez; **Makalenin Yazımı:** Beyzanur Bostancı, Şebnem Dönmez; **Eleştirel İnceleme:** Yağız Üresin, Emine Akalın.

## KAYNAKLAR

- Gürdöl F. Tıbbi Biyokimya. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi Tic. Ltd. Şti; 2017.
- Macit S, Akbulut G. Diabetes mellitus ve oksidatif stres [Diabetes mellitus and oxidative stress]. Beslenme ve Diyetetik Dergisi. 2015;43(1):59-65. [Link]
- Karabulut H, Gülay M Ş. Serbest radikaller [Free radicals]. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2016;4(1):50-6. [Link]
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39(1):44-84. [Crossref] [PubMed]
- Guyton AC, Hall JE. eds. Çağlayan Yeğen B, Alican İ, Solakoğlu Z, çeviri editörleri. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 12. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti; 2013. p.21-3.
- Gürdöl F. Fazla yağlı beslenme ve mitokondri disfonksiyonu [High fat diet and mitochondrial dysfunction]. Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi. 2018;1(2):13-6. [Link]
- Koç F, Sarıca Y. Mitokondri; biyokimyası [Mitochondria; biochemistry]. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2016;12(5):8. [Link]
- Şener G, Yeğen BÇ. İskemi reperfüzyon hasarı [Ischemia reperfusion injury]. Klinik Gelişim. 2009;22(3):5-13. [Link]
- Flieger J, Flieger W, Baj J, Maciejewski R. Antioxidants: classification, natural sources, activity/capacity measurements, and usefulness for the synthesis of nanoparticles. Materials (Basel). 2021;14(15):4135. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Amarowicz R, Pegg RB. Natural antioxidants of plant origin. Adv Food Nutr Res. 2019;90:1-81. [Crossref] [PubMed]
- Vladimir-Knežević S, Blažeković B, Štefan MB, Babac M. Plant polyphenols as antioxidants influencing the human health. In: Rao V, ed. Phytochemicals as Nutraceuticals-Global Approaches to Their Role in Nutrition and Health. IntechOpen; 2012. [Crossref]
- Gorni PH, Pacheco AC, Moro AL, Silva JFA, Moreli RR, Miranda GR, et al. Elicitation improves the leaf area, enzymatic activities, antioxidant activity and content of secondary metabolites in Achillea millefolium L. grown in the field. Journal of Plant Growth Regulation. 2021;40:1652-66. [Crossref]
- Akram M. Minireview on Achillea millefolium Linn. J Membr Biol. 2013;246(9):661-3. [Crossref] [PubMed]
- Syakri S, Ismail I, Amal NM, Masjidi NA, Tahir KA. Characterization and anti-aging tests of peel-off gel masks made from ethanolic extract of yarrow (Achillea millefolium). Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021;9(A):1156-61. [Crossref]
- Candan F, Unlu M, Tepe B, Daferera D, Polissiou M, Sökmen A, et al. Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of Achillea millefolium subsp. millefolium Afan. (Asteraceae). J Ethnopharmacol. 2003;87(2-3):215-20. [Crossref] [PubMed]
- Okkay U, Ferah Okkay I, Aydın IC, Bayram C, Ertugrul MS, Gezer A, et al. Effects of Achillea millefolium on cisplatin induced ocular toxicity: an experimental study. Cutan Ocul Toxicol. 2021;40(3):214-20. [Crossref] [PubMed]
- Cavalcanti AM, Baggio CH, Freitas CS, Rieck L, de Sousa RS, Da Silva-Santos JE, et al. Safety and antiulcer efficacy studies of Achillea millefolium L. after chronic treatment in Wistar rats. J Ethnopharmacol. 2006;107(2):277-84. [Crossref] [PubMed]
- Reza Nazifi SM, Asgharshamsi MH, Dehkordi MM, Zborowski KK. Antioxidant properties of Aloe vera components: a DFT theoretical evaluation. Free Radic Res. 2019;53(8):922-31. [Crossref] [PubMed]
- Nalimu F, Oloro J, Kahwa I, Ogwang PE. Review on the phytochemistry and toxicological profiles of Aloe vera and Aloe ferox. Futur J Pharm Sci. 2021;7(1):145. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Cock IE. The genus aloe: phytochemistry and therapeutic uses including treatments for gastrointestinal conditions and chronic inflammation. Prog Drug Res. 2015;70:179-235. [Crossref] [PubMed]
- Prueksrisakul T, Chantarangsu S, Thunyakitpisal P. Effect of daily drinking of Aloe vera gel extract on plasma total antioxidant capacity and oral pathogenic bacteria in healthy volunteer: a short-term study. J Complement Integr Med. 2015;12(2):159-64. [Crossref] [PubMed]
- Singh P, Jain M, Saxena V, Sharva V, Boddun M, Jain N. Evaluation of local-delivery system containing 80% Aloe vera gel used as an adjunct to scaling and root planning in chronic periodontitis: a clinical study. Dental, Oral and Maxillofacial Research. 2019;5:1-5. [Crossref]



23. Guo X, Mei N. Aloe vera: a review of toxicity and adverse clinical effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2016;34(2):77-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. IARC. Some drugs and herbal products. IARC Monographs. 2016;108. [Cited: January 22, 2023]. Available from: [[Link](#)]
25. Sinha SK, Prasad SK, Islam MA, Gurav SS, Patil RB, AlFaris NA, et al. Identification of bioactive compounds from *Glycyrrhiza glabra* as possible inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and non-structural protein-15: a pharmacoinformatics study. *J Biomol Struct Dyn.* 2021;39(13):4686-700. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. El-Saber Bathia G, Magdy Beshbishy A, El-Mleeh A, Abdel-Daim MM, Prasad Devkota H. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules.* 2020;10(3):352. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Al-Snafi Ali. *Glycyrrhiza glabra*: A phytochemical and pharmacological review. *IOSR Journal Of Pharmacy.* 2018;8(6):1-17. [[Link](#)]
28. Haraguchi H, Yoshida N, Ishikawa H, Tamura Y, Mizutani K, Kinoshita T. Protection of mitochondrial functions against oxidative stresses by isoflavans from *Glycyrrhiza glabra*. *J Pharm Pharmacol.* 2000;52(2):219-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. de Freitas KS, Squarisi IS, Acésio NO, Nicoletta HD, Ozelin SD, Reis Santos de Melo M, et al. Licorice flavonoid: antioxidant, cytotoxic, genotoxic, and chemopreventive potential. *J Toxicol Environ Health A.* 2020;83(21-22):673-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Vlaisavljević S, Šibul F, Sinka I, Zupko I, Ocvosvski I, Jovanović-Šanta S. Chemical composition, antioxidant and anticancer activity of licorice from Fruska Gora locality. *Industrial Crops and Products.* 2018;112:217-24. [[Crossref](#)]
31. Carmeli E, Fogelman Y. Antioxidant effect of polyphenolic glabridin on LDL oxidation. *Toxicol Ind Health.* 2009;25(4-5):321-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Isrucker RA, Burdock GA. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006;46(3):167-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Celik MM, Karakas A, Zeren C, Demir M, Bayarogullari H, Duru M, et al. Licorice induced hypokalemia, edema, and thrombocytopenia. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31(12):1295-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M, Fathy A, Rashad R, Abdelmalak HD, et al. Licorice abuse: time to send a warning message. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012;3(4):125-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Kou X, Li B, Olayanju JB, Drake JM, Chen N. Nutraceutical or pharmacological potential of moringa oleifera lam. *Nutrients.* 2018;10(3):343. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Atawodi SE, Atawodi JC, Idakwo GA, Pfundstein B, Haubner R, Wurtele G, et al. Evaluation of the polyphenol content and antioxidant properties of methanol extracts of the leaves, stem, and root barks of *Moringa oleifera* Lam. *J Med Food.* 2010;13(3):710-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Sreelatha S, Padma PR. Antioxidant activity and total phenolic content of *Moringa oleifera* leaves in two stages of maturity. *Plant Foods Hum Nutr.* 2009;64(4):303-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Sinha M, Das DK, Datta S, Ghosh S, Dey S. Amelioration of ionizing radiation induced lipid peroxidation in mouse liver by *Moringa oleifera* Lam. leaf extract. *Indian J Exp Biol.* 2012;50(3):209-15. [[PubMed](#)]
39. Asare GA, Gyan B, Bugyei K, Adjei S, Mahama R, Addo P, et al. Toxicity potentials of the nutraceutical *Moringa oleifera* at supra-supplementation levels. *J Ethnopharmacol.* 2012;139(1):265-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Adedapo AA, Mogbojuri OM, Emikpe BO. Safety evaluations of the aqueous extract of the leaves of *Moringa oleifera* in rats. *Journal of Medicinal Plants Research.* 2009;3(8):586-91. [[Link](#)]
41. Namita P, Mukesh R, Vijay K. *Camellia Sinensis* (Green Tea): a review. *Global Journal of Pharmacology.* 2012;6(2):52-9. [[Link](#)]
42. Mahmood T, Akhtar N, Khan BA. The morphology, characteristics, and medicinal properties of *Camellia sinensis* tea. *Journal of Medicinal Plants Research.* 2010;4(19):2028-33. [[Crossref](#)]
43. Sharangi AB. Medicinal and therapeutic potentialities of tea (*Camellia sinensis* L.)-A review. *Food Research International.* 2009;42(5-6):529-35. [[Crossref](#)]
44. Sung H, Nah J, Chun S, Park H, Yang SE, Min WK. In vivo antioxidant effect of green tea. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(7):527-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Bazyar H, Hosseini SA, Saradar S, Mombaini D, Allivand M, Labibzadeh M, et al. Effects of epigallocatechin-3-gallate of *Camellia sinensis* leaves on blood pressure, lipid profile, atherogenic index of plasma and some inflammatory and antioxidant markers in type 2 diabetes mellitus patients: a clinical trial. *J Complement Integr Med.* 2020;18(2):405-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Hsu YW, Tsai CF, Chen WK, Huang CF, Yen CC. A subacute toxicity evaluation of green tea (*Camellia sinensis*) extract in mice. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(10):2624-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Dey A, Gomes A, Dasgupta SC. Black tea (*Camellia sinensis*) extract induced prenatal and postnatal toxicity in experimental albino rats. *Pharmacogn Mag.* 2018;13(Suppl 4):S769-74. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Hannan MA, Rahman MA, Sohag AAM, Uddin MJ, Dash R, Sikder MH, et al. Black cumin (*Nigella sativa* L.): a comprehensive review on phytochemistry, health benefits, molecular pharmacology, and safety. *Nutrients.* 2021;13(6):1784. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Namazi N, Mahdavi R, Alizadeh M, Farajnia S. Oxidative stress responses to nigella sativa oil concurrent with a low-calorie diet in obese women: a randomized, double-blind controlled clinical trial. *Phytother Res.* 2015;29(11):1722-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Shahid F, Farooqui Z, Khan AA, Khan F. Oral *Nigella sativa* oil and thymoquinone administration ameliorates the effect of long-term cisplatin treatment on the enzymes of carbohydrate metabolism, brush border membrane, and antioxidant defense in rat intestine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2018;391(2):145-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Badary OA, Al-Shabanah OA, Nagi MN, Al-Bekairi AM, Elmazar MMA. Acute and subchronic toxicity of thymoquinone in mice. *Drug Development Research.* 1998;44(2-3):56-61. [[Crossref](#)]
52. Kaatabi H, Bamosa AO, Badar A, Al-Elq A, Abou-Hozafa B, Lebda F, et al. *Nigella sativa* improves glycemic control and ameliorates oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: placebo controlled participant blinded clinical trial. *PLoS One.* 2015;10(2):e0113486. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Hadi V, Kheirouri S, Alizadeh M, Khabbazi A, Hosseini H. Effects of *Nigella sativa* oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress status in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomed.* 2016;6(1):34-43. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Fontana AR, Antonioli A, Bottini R. Grape pomace as a sustainable source of bioactive compounds: extraction, characterization, and biotechnological applications of phenolics. *J Agric Food Chem.* 2013;61(38):8987-9003. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Perestrelo R, Silva C, Pereira J, Câmara JS. Healthy effects of bioactive metabolites from *Vitis vinifera* L. grapes: A review. In: Câmara JS, ed. *Grapes: Production, Phenolic Composition and Potential Biomedical Effects.* 1st ed. New York: Nova Science Technology; 2014. p.305-38.
56. Aubert C, Chalot G. Chemical composition, bioactive compounds, and volatiles of six table grape varieties (*Vitis vinifera* L.). *Food Chem.* 2018;240:524-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Fraternali D, De Bellis R, Calcabrini C, Potenza L, Cucchiari L, Mancini U, et al. Aqueous extract from *Vitis vinifera* tendrils is able to enrich keratinocyte antioxidant defences. *Nat Prod Commun.* 2011;6(9):1315-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

58. Tenore GC, Manfra M, Stiuso P, Coppola L, Russo M, Gomez Monterrey IM, et al. Antioxidant profile and in vitro cardiac radical-scavenging versus pro-oxidant effects of commercial red grape juices ( *Vitis vinifera* L. cv. Aglianico N.). *J Agric Food Chem*. 2012 Sep 26;60(38):9680-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Veskoukis AS, Kyparos A, Nikolaidis MG, Stagos D, Alijannis N, Halabalaki M, et al. The antioxidant effects of a polyphenol-rich grape pomace extract in vitro do not correspond in vivo using exercise as an oxidant stimulus. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:185867. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. Moyano-Mendez JR, Fabbrocini G, De Stefano D, Mazzella C, Mayol L, Scognamiglio I, et al. Enhanced antioxidant effect of trans-resveratrol: potential of binary systems with polyethylene glycol and cyclodextrin. *Drug Dev Ind Pharm*. 2014;40(10):1300-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Sharif A, Akhtar N, Khan MS, Mena A, Mena B, Khan BA, et al. Formulation and evaluation on human skin of a water-in-oil emulsion containing Muscat Hamburg black grape seed extract. *Int J Cosmet Sci*. 2015;37(2):253-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Calapai G, Bonina F, Bonina A, Rizza L, Mannucci C, Arcoraci V, et al. A Randomized, double-blinded, clinical trial on effects of a *Vitis vinifera* extract on cognitive function in healthy older adults. *Front Pharmacol*. 2017;8:776. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Nuttall SL, Kendall MJ, Bombardelli E, Morazzoni P. An evaluation of the antioxidant activity of a standardized grape seed extract, Leucoselect. *J Clin Pharm Ther*. 1998;23(5):385-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Yamakoshi J, Saito M, Kataoka S, Kikuchi M. Safety evaluation of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds. *Food Chem Toxicol*. 2002;40(5):599-607. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, Crowell JA, Perloff M, Booth TD, et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res*. 2010;70(22):9003-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
66. Kılıç Kanak E, Öztürk SN, Özdemir Y, Asan K, Öztürk Yılmaz S. Gıda takviyeleri kullanım alışkanlıklarının değerlendirilmesi [Evaluation of food supplements usage habits]. *Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*. 2021;10(1):168-77. [[Crossref](#)]
67. National Center for Complementary and Integrative Health [Internet]. [Cited: January 23, 2023]. U S Department of Health and Human Services. 2023 Antioxidants: In Depth. Available from: [[Link](#)]
68. Chen MF, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. *Endocrinol Jpn*. 1991;38(2):167-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000;355(9198):134-8. Erratum in: *Lancet* 2000;355(9208):1020. [[Crossref](#)]
70. Leite PM, Martins MAP, Castilho RO. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:14-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Ahmed SKM, Mukherjee PK, Bahadur S, Kar A, Al-Dhabi NA, Duraidandyan V. Inhibition potential of *Moringa oleifera* Lam. On drug metabolizing enzymes. *Indian Journal of Traditional Knowledge*. 2015;14(4):614-9. [[Link](#)]
72. Agrawal P, Halaweish F, Dwivedi C. Antioxidant effects and drug interactions of resveratrol present in wine. *Journal of Wine Research*. 2007;18(2):59-71. [[Crossref](#)]
73. Wenzel E, Somoza V. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. *Mol Nutr Food Res*. 2005;49(5):472-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Perera RM, Bardeesy N. Cancer: when antioxidants are bad. *Nature*. 2011;475(7354):43-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]